

# ループス腎炎を合併しステロイドが著効した ループス膀胱炎の2例

大林美恵 宇津 貴 原田 環 倭 成史  
高原 健 山内 淳

Two cases of lupus cystitis complicated by lupus nephritis treated successfully with steroid therapy

Mie OBAYASHI, Takashi UZU, Tamaki HARADA, Masafumi YAMATO,  
Ken TAKAHARA, and Atsushi YAMAUCHI

Division of Nephrology, Osaka Rosai Hospital, Osaka, Japan

In patients with systemic lupus erythematosus (SLE), interstitial cystitis (lupus cystitis) is an uncommon, but important manifestation. We report two Japanese patients with lupus cystitis. Case 1 was a 49-year-old woman diagnosed as having rheumatoid arthritis and membranous nephropathy. She was treated with prednisolone (5 mg daily). Case 2 was a 41-year-old woman also diagnosed as having rheumatoid arthritis previously and treated with a non-steroidal anti-inflammatory drug. Both cases presented abdominal pain, vomiting, dysuria and frequency of micturition. We diagnosed these cases as SLE on the basis of arthritis, renal disorder (proteinuria and hematuria), and positive antinuclear and anti-dsDNA antibodies. In addition, bilateral hydronephrosis was found in both cases. Thus, they were also diagnosed as probable lupus cystitis. The patients were treated with one cycle of methylprednisolone pulse therapy. Thereafter they were treated with 60 mg/day of prednisolone and their symptoms resolved promptly. Furthermore, no abnormal finding was found by abdominal ultrasonography and/or the intravenous pyelogram after therapy. Renal biopsies were performed and both cases showed lupus glomerulopathy (case I : WHO class Vb, case II : WHO class IVb).

Abdominal pain and/or dysuria, which is common in SLE patients, requires further examinations to evaluate the lupus cystitis.

Jpn J Nephrol 2003 ; 45 : 765-770.

**Key words** : lupus erythematosus, lupus cystitis, lupus nephritis, steroid therapy

## はじめに

全身性エリテマトーデス (SLE) 患者は、自己免疫機序により、多彩な臓器障害を有することが知られている。近年、SLE 患者に無菌性間質性膀胱炎が併発することが知られるようになり<sup>1,2)</sup>、ループス膀胱炎と呼ばれ注目されている<sup>2)</sup>。本症は比較的稀な疾患であるが、萎縮性膀胱や水腎症を生じ、腎機能障害の一因となる<sup>3,4)</sup>。われわれは、ループス腎炎を合併し、ステロイド治療が著効したループス膀胱炎を2例経験したので報告する。

## 症 例

### 1. 症例 1

患 者：49 歳，女性

主 訴：頻尿，嘔吐，下痢，蛋白尿の増加

既往歴：幼少時 気管支喘息，32 歳 流産

家族歴：特記事項なし

現病歴：1999 年 6 月多発性関節痛が出現。近医にて慢性関節リウマチ (RA) と診断され，非ステロイド系消炎鎮痛薬と抗リウマチ薬 (ブシラミン 150 mg/日) の投与を受け

た。同年12月初旬より蛋白尿が出現，ネフローゼ症候群（血清アルブミン値1.8 g/dl，尿蛋白7 g/日）を呈したため，2000年2月当院入院。血液検査所見では，リウマチ因子陰性，抗核抗体2,560倍， $C_3$ は70.8 mg/dlと軽度低下していたが， $C_4$ および $CH_{50}$ は正常範囲内であった。腹部超音波検査上，両腎に異常所見を認めなかったため腎生検を施行。腎組織は光顕上明らかな異常はなく，蛍光抗体法にて糸球体毛細血管壁に沿ったIgGおよび $C_3$ の顆粒状沈着を認めた。他の免疫グロブリンや $C_{1q}$ ， $C_4$ の沈着は明らかではなかった。電顕にて基底膜上皮側にspikeを伴わない沈着物を認めたため，膜性腎症 stage Iと診断。RAと診断されブシラミンの投与を受けたことより，RAに合併した薬剤性の膜性腎症と考え経過観察を行ったが，寛解傾向を認めなかったため，プレドニゾロン40 mg/日より治療を開始。治療開始4週後よりステロイドを漸減，尿蛋白量はステロイド開始4カ月後より減少し，血清アルブミン値2.8 g/dlと改善，浮腫も消失した。同年11月よりプレドニゾロン5 mg/日に減量したが，同年12月頃より，嘔吐，下痢，頻尿が出現し持続，尿蛋白量も増加してきたため，2001年4月，精査加療目的で入院となった。

**入院時現症：**意識清明，身長156 cm，体重43.8 kg，血圧142/88 mmHg，体温36.4°C。手指関節の変形や可動域制限なし。皮膚，表在リンパ節，心音，呼吸音のいずれも異常なし。下腹部に圧痛を認めた。下腿浮腫はなく，神経学的異常所見なし。光線過敏，Raynaud現象，乾燥症状は認めなかった。

**入院時検査所見 (Table 1)：**頻回の下痢のため，蓄尿による尿蛋白定量はできなかった。貧血，血清蛋白低下を認め，コレステロールは低値，尿培養は陰性，尿細胞診はclass IIであった。上部消化管内視鏡検査では，頻回の嘔吐による高度な逆流性食道炎を認めたが，胃および十二指腸には異常所見を認めなかった。腹部超音波所見では，腹水，腸管の浮腫とともに両側腎盂腎杯の拡張を認め，静脈性腎盂造影にて両側の水腎症，水尿管症を確認した (Fig. 1a)。

**入院後経過：**入院後も消化器症状，膀胱症状が持続，尿失禁を繰り返すようになった。自己免疫疾患を有することより，消化器・膀胱症状および水腎症の原因疾患として，ループス腹膜炎，ループス膀胱炎の合併を疑い，免疫学的検討を行った (Table 3)。補体は低値，リウマチ因子，抗核抗体，抗DNA抗体，抗Sm抗体が陽性であった。本症例は，診断基準のうち，関節炎，腎障害，免疫学的異常，抗核抗体陽性の4項目を満たしたためSLEと診断した。持続する蛋白尿もループス腎炎に起因するものと考えられたため，ステロイドパルス（メチルプレドニゾロン1 g/日）3日間施行後，プレドニゾロン60 mg/日より維持療法開始。腹部および膀胱症状は速やかに消失し，治療開始4カ月後に静脈性腎盂造影を再検したところ，水腎症の所見は消失していた (Fig. 1b)。なお，治療開始2カ月後に腎生検を施行，光顕上はメサンギウム細胞の軽度増加とspikeを伴う係蹄壁肥厚を認め，蛍光抗体法にて糸球体毛細血管壁に沿ったIgG，IgA， $C_{1q}$ ， $C_3$ ， $C_4$ の顆粒状沈着を認めた。電顕上は膜性腎症 stage IIの所見で，内皮下の沈着物

Table 1. Laboratory findings (Case 1)

Urinalysis		Hct	30.4 %	ALP	214 IU/l
protein	(2+)	Plt	$30 \times 10^4/\mu l$	$\gamma$ -GTP	13 IU/l
glucose	(-)			AMY	122 IU/l
occult blood	(2+)	Blood chemistry		T-Cho	127 mg/dl
RBC	5~10/HF	Na	142 mEq/l	TG	138 mg/dl
WBC	1~2/HF	K	3.4 mEq/l	Glu	89 mg/dl
granular cast	(+)	Cl	104 mEq/l	Others	
Urine culture	(-)	Ca	8.3 mg/dl	ESR	82 mm/hr
Urine cytology	Class II	P	3.9 mg/dl	CRP	0.2 mg/dl
		UA	3.1 mg/dl	HBsAg	(-)
Peripheral blood		BUN	14 mg/dl	HCVAb	(-)
WBC	$4,400/\mu l$	Cr	0.7 mg/dl	STS	(-)
Baso	0.3 %	TP	5.0 g/dl	TPHA	(-)
Eosino	5.7 %	Alb	2.3 g/dl		
Seg	70.9 %	A/G	0.9		
Lymph	17.7 %	T-Bil	0.2 mg/dl		
Mono	5.4 %	AST	13 IU/l		
RBC	$333 \times 10^4/\mu l$	ALT	11 IU/l		
Hb	10.2 g/dl	LDH	138 IU/l		



Fig. 1. Intravenous pyelograms of case 1

a|b

- a. An intravenous pyelogram shows bilateral hydronephrosis in admission. The calyces, renal pelvises and ureters are dilated.  
 b. No abnormal finding was found by an intravenous pyelogram after the therapy.

は認めず、ループス腎炎Vbと診断した。

## 2. 症例 2

患者：41歳，女性

主訴：発熱，嘔吐，下痢

現病歴：2000年4月より手足の関節痛あり。近医にて慢性関節リウマチと診断され，非ステロイド系消炎鎮痛薬の投与を受けた。2000年12月より37°C台の発熱が出現し持続，膀胱刺激症状も認めるようになった。2001年2月上旬より嘔吐，下痢が持続，腓骨の上昇を認めたため急性腓骨炎を疑われ，当院消化器内科に入院となった。

既往歴：特記事項なし

家族歴：姉 胃癌

入院時現症：意識清明，身長157.6cm，体重43.8kg，血圧146/96mmHg，体温37.4°C。手指関節の変形や可動域制限なし。皮膚，表在リンパ節，心音，呼吸音のいずれにも異常なく，腹部に軽度の圧痛を認めた。下腿浮腫，神経学的異常所見，光線過敏，Raynaud現象，乾燥症状はいずれも認めなかった。

入院時検査所見 (Table 2)：尿蛋白および尿潜血陽性，尿培養陰性，尿細胞診はclass Iであった。血液検査所見では，腎機能障害，貧血，CRP陽性，血沈亢進を認め，アミラーゼ811IU/l，リパーゼ595IU/l，トリプシン>900ng/ml，エラスターゼ12,700ng/dlと腓骨素が上昇していた。腹部超音波およびCTにて軽度の脾腫大，腸管浮腫，軽度の腹水，両側腎盂腎杯の拡張を認めたが，膀胱の

萎縮や壁肥厚は認めなかった。

入院後経過：入院後，絶食管理，補液，プロテアーゼ阻害薬投与を行った。腓骨素は速やかに低下し，BUN，Crも正常化した。腓骨素上昇に関し，画像所見や抗核抗体陽性より，自己免疫性腓骨炎と診断し，プレドニゾン30mg/日より治療を開始した。ステロイド治療開始後，消化器症状，膀胱症状は速やかに消失したが，尿蛋白は持続していたため腎臓内科に紹介された。関節症状，貧血，抗核抗体陽性，腎障害を有し，水腎症を合併していることから，原因疾患としてSLEを疑い，免疫学的検査を施行した (Table 3)。補体値は低下しており，抗DNA抗体，抗SS-A抗体，抗Sm抗体が陽性であった。

本症例は，診断基準のうち関節炎，腎障害，免疫学的異常，抗核抗体陽性の4項目を満たしたためSLEと診断した。腹部超音波上，水腎症所見が消失していたため，腎生検を施行。光顕所見にて壊死性変化を伴ったびまん性の増殖性変化やwire loop lesionを認めた。電顕上，内皮下の多量の沈着物を認め，ループス腎炎IVbと診断。ステロイドパルス3日間施行後，プレドニゾン60mg/日より維持療法を開始した。

## 考 察

ループス膀胱炎とは，1983年にOrthら<sup>1)</sup>によって初めて報告されたSLEに合併する無菌性間質性膀胱炎であり，

Table 2. Laboratory findings (Case 2)

Urinalysis		Hct	26.1 %	ALP	272 IU/l
protein	(2+)	Plt	$28 \times 10^4/\mu l$	$\gamma$ -GTP	34 IU/l
glucose	(-)			AMY	811 IU/l
occult blood	(2+)	Blood chemistry		T-Cho	188 mg/dl
RBC	20~29/CF	Na	136 mEq/l	TG	319 mg/dl
WBC	1~2/HF	K	4.0 mEq/l	Glu	99 mg/dl
granular cast	(+)	Cl	104 mEq/l	Others	
Urine culture	(-)	Ca	8.0 mg/dl	ESR	64 mm/hr
Urine cytology	Class I	P	4.2 mg/dl	CRP	7.9 mg/dl
		UA	11.8 mg/dl	HBsAg	(-)
Peripheral blood		BUN	51 mg/dl	HCVAb	(-)
WBC	$9,100/\mu l$	Cr	2.4 mg/dl	STS	(-)
Baso	0.1 %	TP	7.0 g/dl	TPHA	(-)
Eosino	1.0 %	Alb	2.6 g/dl		
Seg	88.0 %	A/G	0.6		
Lymph	7.0 %	T-Bil	0.3 mg/dl		
Mono	4.0 %	AST	34 IU/l		
RBC	$312 \times 10^4/\mu l$	ALT	32 IU/l		
Hb	8.7 g/dl	LDH	234 IU/l		

Table 3. Immunological findings

	Case 1	Case 2
C <sub>3</sub>	57.1 mg/dl	40.4 mg/dl
C <sub>4</sub>	18.6 mg/dl	6.3 mg/dl
CH <sub>50</sub>	18 U/ml	15.7 U/ml
ANA	640×	5,120×
anti-dsDNA	23 IU/ml	>300 IU/ml
anti-dsDNA IgG ab	8 IU/ml	29 IU/ml
anti SS-A/Ro ab	(-)	16×
anti SS-B/La ab	(-)	(-)
anti-Sm ab	32×	2×
anti-cardiolipin ab	(-)	(-)
lupus anticoagulant	(-)	(-)

腹痛、嘔吐、下痢などの消化器症状や、頻尿、排尿痛、残尿感などの膀胱症状で発症し、膀胱壁の肥厚・萎縮、膀胱容量の低下、両側の水腎症、水尿管症をきたす疾患である<sup>1-4)</sup>。出現頻度はSLE患者の1%程度と比較的稀であり、特徴的な症状を欠くためSLEと診断されていない状態では診断が困難で、試験開腹が行われた例も報告されている<sup>4)</sup>。水腎症、水尿管症は、膀胱尿管開口部周囲の浮腫によっても生じ、病初期には症例2のように膀胱壁の肥厚や萎縮を伴わない水腎症も起こりうる。本症は、早期のステロイド治療が有効とされており<sup>3,4)</sup>、われわれの症例のように、膀胱機能障害や水腎症は可逆的であると報告されている。しかし、非特異的な消化器・膀胱症状に漫然と対症療法を続け治療が遅れると、不可逆的となり、腎痿形成などの外科的処置が必要になるため、十分な留意が必要である。

今回われわれの経験した2例は、いずれもSLEの診断以前に消化器・膀胱症状が出現した。症例1は原因不明の嘔吐・下痢を繰り返して診断に難渋したが、膀胱症状と画像所見(腹水貯留、腸管浮腫、両側水腎症)よりループス腹膜炎・膀胱炎の病態を疑った。症例2は、消化器・膀胱症状は軽微であったが両側水腎症を認めたため、症例1の経験を生かし比較的早期に診断しえた。

症例1では、初回の腎生検時にSLEの可能性を考慮しておらず、十分な検索なしにプシラミンによる薬剤性膜性腎症と判断した。しかし、プシラミン中止後も尿蛋白は完全には消失せず、さらに再生検ではC<sub>1q</sub>の沈着が明らかとなったことから、初回腎生検時より早期のループス腎炎を合併していた可能性も否定できない。また、症例2の近医における初期診断もRAであった。SLEは、関節痛を初発症状とすることが多く、早期から臨床症状が揃うことが少ない。RAと診断された患者の原因不明の腹部症状や膀胱症状の診療に際し、本症を重要な鑑別診断として考えておく必要がある。なお、両例とも乾燥症状はなく、Sjögren症候群の合併は否定的であった。

ループス膀胱炎の病態はいまだに不明な点が多いが、補体や免疫グロブリンの血管壁への沈着や血管周囲への細胞浸潤が認められることより<sup>5)</sup>、自己免疫異常が関与した間質性膀胱炎と考えられている。高橋は、SLEの診断基準を満たし、1)膀胱症状、2)消化器症状、3)水腎症のいずれか2項目以上を有するもので、間質性膀胱炎の病理像を得られたものをループス膀胱炎の確診とする診断基準を提唱している<sup>3)</sup>。われわれの症例はいずれも膀胱生検は施



Table 4. Summary of reported cases with lupus cystitis and biopsy proven lupus nephritis

Case	Age (Y)	Sex	Duration of SLE (Y)	GI symptoms	UP (g/day)	WHO classification	ds-DNA antibody	Low complements	Effect of steroids	Year of report
1	38	F	4.5	(-)	3.0	V	(+)	(-)	(+)	1989 <sup>7)</sup>
2	19	M	6	(+)	13	V	ND	ND	(+)	1992 <sup>8)</sup>
3	54	F	18	(+)	1.5	IV	(+)	(+)	(+)	1993 <sup>9)</sup>
4	30	F	0	(+)	3	II	(+)	(-)	(+)	1997 <sup>10)</sup>
5	41	F	0	(+)	1.1	II	(+)	(+)	(+)	1998 <sup>11)</sup>
6	49	F	0	(-)	9.3	V	(+)	(+)	(+)	1999 <sup>12)</sup>
7	23	F	0	(+)	1.2	II	(+)	(+)	(+)	1999 <sup>13)</sup>
8	32	F	4	(+)	0.24	II	(+)	(+)	(+)	2001 <sup>14)</sup>

SLE : systemic lupus erythematosus, GI : gastrointestinal, UP : urinary protein excretion, ND : not described

行していないが、SLEの診断基準を満たすとともに、1)～3)のすべての臨床所見を有し、ステロイドが著効し両側性水腎症が可逆的であったため、ループス膀胱炎と考えられる。

一般に、SLE患者が蛋白尿を有する頻度は約40%と考えられているが、本邦で報告されたループス膀胱炎患者においては85%に腎症(蛋白尿・血尿)を<sup>3)</sup>、72%に蛋白尿を<sup>6)</sup>認めたと報告されている。しかし、ループス膀胱炎は水腎症を生じるため、尿所見異常を呈していても腎生検を施行される例は少ない。事実、われわれの調べた範囲内で、ループス膀胱炎に腎組織型が明らかなループス腎炎を合併した報告例はこれまで本邦で8例のみであった(Table 4)。われわれの症例を含めた10例中9例が女性、記載のない1例を除き全例が抗ds-DNA抗体陽性、全例がステロイド治療にて症状の改善を認めている。WHO分類では、今回の症例(症例1; V型, 症例2; IV型)を含めた10例のうちII型が4例, IV型が2例, V型が4例と、II型およびV型が多いが、これに関しては今後の症例の蓄積が必要であろう。消化器症状の合併も多く認めるが、ループス膀胱炎の90%に消化器症状が生じること<sup>15)</sup>、ループス腹膜炎の10%にループス膀胱炎が合併すること<sup>4)</sup>より、ループス膀胱炎の腹部症状はループス腹膜炎も関与しているとも考えられる。Table 4に示したCase 1, 3は、ループス腎炎治療中にループス膀胱炎が発症している。われわれも、ループス腎炎に対するステロイド治療中、ループス腎炎の活動性は安定していたにもかかわらず、ループス腹膜炎を発症した症例を経験している<sup>16)</sup>。SLE, ループス腎炎に対してステロイド治療を行っていても、本症が発症する可能性があることを十分念頭におく必要があると考えられる。

SLE患者は、SLE自体やその治療薬のため、腹痛、嘔吐、下痢などの消化器症状を生じることが多く、腹水貯留も稀ではないとされる<sup>17)</sup>。膀胱症状も、心因性や神経因性

膀胱と診断されることがあり、本疾患の知識が不十分な場合は的確な診断ができずに誤った治療につながる可能性がある。ループス膀胱炎は稀な疾患ではあるが、特に自己免疫疾患を診察する機会の多い腎臓内科医にとっては十分な理解が必要と考え報告した。

#### 文 献

1. Orth RW, Weisman MH, Cohen AH, Talner LB, Nachtsheim D, Zvaifler NJ. Lupus cystitis: primary bladder manifestations of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1983; 98: 323-326.
2. 小池隆夫, 高橋克己. ループス膀胱炎の概念. *日内会誌* 1990; 79: 1408-1411.
3. 高橋克己. ループス膀胱炎. *医学のあゆみ* 1999; 191: 975-981.
4. 中野正明. 膠原病の難治性合併症 診断と治療の進歩. 腎・膀胱病変, ループス膀胱炎(解説/症例報告/特集). *日内会誌* 2001; 90: 1446-1451.
5. Boye E, Morse M, Huttner I, Erlanger BF, MacKinnon KJ, Klassen J. Immune complex-mediated interstitial cystitis as a major manifestation of systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1979; 13: 67-76.
6. 三浦史郎, 白土基明, 福留克行, 安部康信, 原田直彦, 橋本俊彦, 牟田耕一郎, 名和田 新. 膀胱炎及び腹膜炎を主徴とした全身性エリテマトーデスの1例. *九州リウマチ* 2000; 19: 51-55.
7. 永田登志子, 梅田幸久, 谷口智通, 稲田満夫, 小倉真美. 膜性ループス腎炎の経過中に合併したループス膀胱炎の1例. *日内会誌* 1989; 79: 120-121.
8. 渡辺俊幸, 柑本康夫, 稲垣 武, 青枝秀男, 山田陽一. 両側水腎尿管症を来したループス膀胱炎の1例. *泌尿器外科* 1992; 5: 527-530.
9. 古谷武文, 西成田 真, 中島 洋, 石川 悟, 伴 慎一, 高橋 敦. ステロイドバルス療法が奏効したループス膀胱炎の1例. *日立医誌* 1993; 31: 63-67.
10. 三森明夫. 膠原病診療の新しい展開. ループス膀胱炎. *内科* 1997; 80: 115-118.

11. 内田裕子, 高林克日己, 縄田泰史, 大石嘉則, 稲葉元子, 北 靖彦, 倉沢和宏, 岩本逸夫, 齋藤 康, 松村竜太郎. 早期に診断しえたループス膀胱炎の1例. 日内会誌 1998 ; 87 : 1379-1381.
12. 小住清志, 広重欣也, 渡辺勇次郎, 大谷 晃. ループス膀胱炎から水腎症をきたした1症例. 腎と透析 1999 ; 46 : 891-894.
13. 大野道也, 小田 寛, 大橋宏重. Sjögren 症候群に合併したループス膀胱炎の1例. 最新医学 1999 ; 54 : 498-499.
14. 小野澤 望, 田村敦志, 安部正敏, 山中正義, 石川 治. 膀胱機能障害を生じた全身性エリテマトーデスの2例. 症例1はループス膀胱炎, 症例2は神経因性膀胱. 日本皮膚科学会誌 2001 ; 111 : 1997-2000.
15. 西成田 真, 柏崎禎夫. ループス腹膜炎に対する臨床的研究. 北里医学 1989 ; 19 : 139-147.
16. Uzu T, Chikamori Y, Yamato M, Iwatani H, Kakihara M, Yamauchi A. Acute lupus peritonitis during treatment of lupus nephritis : successful treatment with methylprednisolone pulse therapy. Nephron 2000 ; 86 : 511-512.
17. Bitran J, Mcshane D, Ellman MH. Ascites as the major manifestation of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1976 ; 19 : 782-785.